

我が国の再生医療等製品に適した製造管理及び品質管理の在り方に関する提言

著者	鳴瀬 諒子
学位名	博士（薬科学）
学位授与機関	武蔵野大学
学位授与年度	2013年度
学位授与番号	32680甲第20号
URL	http://id.nii.ac.jp/1419/00000219/

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 1 0 号

2 0 1 4 年 3 月

武蔵野大学大学院

は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として、
2014 年 3 月 19 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の
結果の要旨を収録したものである。

目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
鳴瀬 諒子	博士甲第 20 号	博士（薬科学）	我が国の再生医療等製品に 適した製造管理及び品質管理 の在り方に関する提言	… 1

氏 名	鳴 瀬 諒 子
学 位 の 種 類	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	甲第 20 号
学位授与の日付	2014 年 3 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	我が国の再生医療等製品に適した製造管理及び品質管理の在り方 に関する提言
論 文 審 査 委 員	主 査 武蔵野大学 教授 豊 島 聰
	副 査 武蔵野大学 教授 棚 元 憲 一
	副 査 武蔵野大学 教授 大 室 弘 美

論文内容の要旨

<背景・目的>

我が国の再生医療は革新的な技術開発により、臨床研究や治療行為への取り組みが進められており、さらに薬事法に基づく医薬品あるいは医療機器としての実用化の機運が高まっている。生きた細胞や組織を有効成分として投与する細胞組織医薬品及び同医療機器（以下、「再生医療等製品」という。）は、従来の医薬品や医療機器と特性が大きく異なるため、品質を確保するために考慮すべき事項も大きく異なる。

再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保に関連する厚生労働省より発出されている基準のうち、製造管理及び品質管理に関する基準（GMP（Good Manufacturing Practice）省令及びQMS（Quality Management System）省令）及び同施行通知は、最近の再生医療分野で用いる又は将来用いる細胞や組織の製造・加工技術が想定されているものではなく、最新の再生医療等製

品の品質の特性を踏まえた要求事項が不足している。

再生医療等製品の特性には、①採取した細胞や組織(以下、細胞等)の機能の維持の程度が、最終製品の品質や機能に及ぼす影響が不確定であるため、採取した細胞等の生存状態を維持することが必要である、②最終製品の細胞の機能は、患者に投与するまで維持することが必要などである。そのため、再生医療等製品の製造の起点である医療機関での細胞等の採取(ドナー適格性の判定を含む)から、細胞加工施設への輸送、培養加工等の製造、さらに医療機関へ最終製品を輸送し、患者へ使用するまでの全ての段階で、製品の品質に影響する様々なリスクが存在する。全段階に共通のリスクとなる細胞等の安定性の低下や、外来微生物による汚染を防止しなければならないことの重要性は、再生医療等製品に特徴的な点である。

本研究の目的は、再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保を適正に行うことを規制する基準の作成に寄与するために、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準に必要不可欠である事項を検討し、さらに国際的な動向も踏まえ、基準に組み込むべき事項を提言することである。

<方法>

再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準について、日本、米国及び欧州の規制当局の薬事制度を比較検討し、相違点を抽出した。また、再生医療等製品を製造するプロセスの中で品質に影響するリスクに対し、品質を確保するための製造管理及び品質管理が必要な事項を検討した。これらをもとに、我が国の再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理のための基準に必要不可欠と考えられる事項を検討した。

<結果と考察>

我が国と米国及び欧州の、再生医療等製品に関する製造管理及び品質管理の基準の対象範囲に関して、我が国の基準は、ドナー適格性の判定、細胞等の採取工程並びに細胞等と最終製品の輸送に関する工程を適用の対象外としており、再生医療等製品の特性から基準として不足していることが明らかになった。ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送の工程においても、細胞の安定性を維持するための温度管理や時間的な制限及び移動時の振動の制

御、さらに外来微生物による汚染の防止等の管理は、細胞等を用いた製品として重要な要素である。製造業者は、これらの条件を適切に検証し管理方法を手順化するべきであり、製品の特性に応じた GMP をベースとした管理の基準を規定することが適切であると考えられた。また、米国食品医薬品庁の Warning letters や製造業者が米国食品医薬品庁に提出する逸脱報告から、これらの工程においても、製造管理及び品質管理に問題が発生していることが示唆された。ドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送の工程は、細胞や組織そのものが製品となる再生医療等製品の特性を踏まえると、品質へのリスクが大きい要素が潜在しており、製造管理及び品質管理をすることにより製品の品質を確保することが重要な工程であることが示された。

これら 2 つの工程①医療機関等で行われるドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程並びに②輸送(採取した細胞等の細胞加工施設への輸送、製品の医療機関への輸送)を、我が国の GMP の適用範囲として含めるべきであり、それぞれの工程に関する品質保証を行う上での留意すべき事項について厳格かつ適切な管理の基準が新たに必要であると考えられることから、具体的に組み込むべき事項を提言した。

両工程ともに、当該業務従事者の教育訓練、作業手順等からの逸脱の管理や手順の変更に關する管理、関連する文書の管理などの、基本的な品質管理・監督のためのシステムを構築された体制の下で運用し、さらにドナー適格性の判定及び細胞等の採取工程については、具体的に①微生物汚染を防止するための設備・機器を備え、適切に維持管理すること、②微生物汚染の拡大や細胞等の生存率を一定に維持するために、取り扱いに関する時間制限や保存、及び運搬時の温度管理等の管理項目を設定し適切に管理すること、③細胞等の採取にあたって、微生物汚染の防止や取り違え防止のための手順を確立すること、を提言した。輸送(採取した細胞等の細胞加工施設への輸送、製品の医療機関への輸送)工程については、①輸送設備の適格性の評価、②輸送方法のバリデーション、③輸送手順の文書化、④輸送手順に基づく実地トレーニング、⑤輸送における異常発生時の対処方法の確立を具体的に要件事項に規定するべきであることを提言した。

さらに、日本の現状の薬事制度では、ドナー適格性の判定や細胞等の採取工程及び輸送工程を行う医療機関や輸送業者は、GMP が適用される前提条件である製造業者の許可を必要としない。このため、実際に規制を円滑に運用するためには、製造業者又は製造販売業者が、医療機関や輸送業者等と具体的な要件事項について事前に関決めを行い、医療機関や輸送業者等を管理・監督する責任を負うことで、再生医療等製品の製造管理及び品質管理を適切に行わせるこ

とができると考える。

< 結論 >

現在の GMP 省令の適用対象とされていないドナー適格性の判定、細胞等の採取と輸送及び製品の輸送工程の管理を GMP 省令の基準の適用範囲に追加し、さらに施行通知にその運用の具体的な要件について規定すべきと考える。現在の日本の再生医療分野では、これらの工程は製造業許可を必要としない医療機関や輸送業者が関与することが多く、規制を円滑にするためには、製造業者又は製造販売業者が、採取や輸送を行う者と具体的な要件事項について取り決めを行うこと並びに管理監督する責務を負うことを規定すべきである。このため、GMP 省令だけではなく、製造販売業者の遵守要件である GQP (Good Quality Practice) 省令についても同様の対応が必要である。

将来的な課題としては、輸送を行う業者自身の責任において、製品の品質を保証することとし、そのための GDP (Good Distribution Practice) ガイドラインを策定することや、医療機関における患者へ投与するまでの工程について、製品の品質を確保するために必要な管理等を規定する新たな薬事制度の検討が必要と考える。

さらに、日米欧の再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準の相違点について、今後、日米欧の GMP 査察当局が参画する PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) で議論が必要であろうと考える。

論文審査結果の要旨

生きた細胞や組織を有効成分として投与する細胞組織医薬品及び同医療機器（以下、「再生医療等製品」という。）は、国民の健康増進に必須のものとなっている。一方、再生医療等製品は従来の医薬品や医療機器と特性が大きく異なるため、その製造及び品質管理は従来の医薬品等の規制のみでは適正に行うことができない。再生医療等製品の特性としての品質の確保は、他の医薬品等と同様に有効性及び安全性を担保するため必須であり、その製造及び品質の確保のためのガイドラインの策定が早急に必要となっている。

本研究は、再生医療等製品の特性を踏まえて、その品質、有効性及び安全性の確保のための規制を適正に行うための基準策定に寄与するため、日本の医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に関する省令及び同施行通知等と欧米のそれらとを比較検討した上で、本邦の規制基準に組み込むべき事項を以下のように提言している。

- ① 欧米における再生医療等製品に関する規制基準と同様に強制力を持ったものとして、医療機関におけるドナー適格性の判定や細胞等の採取工程、輸送業者による輸送工程の管理を GMP 省令の規制範囲に追加すること。
- ② ドナー適格性の判定や細胞等の採取工程、輸送業者による輸送工程における品質管理の最終責任は、製造販売業者が負うことを GMP 省令に明示すること。
- ③ 同省令の運用通知には、製造業者又は製造販売業者は細胞等の採取や輸送を行う者との間で、具体的な要件事項とその取り決めに関する事項を含めること。

本研究での提言は既に発表済みのものもあるが、日米欧の規制を比較した上で明確に再生医療等製品の品質の確保を適正に行うための規制基準を示したことは意義があり、本論文は学位論文（博士、薬科学）に値すると考える。また、申請者は、博士（薬科学）にふさわしい見識を有していると考ええる。